Ueber

einige neue Morphinderivate,

(Heptabromhomooxydimorphin,

Dibromhomooxydimorphin, Monobenzoylmorphin.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt

von

Georg Sonntag

aus Uelzen.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juni 1895.

Göttingen 1895.

Druck der Dieterich'schen Univ.-Buchdruckerei.
(W. Fr. Kaestner).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535724_0121

Es gelang zuerst Derosne im Jahre 1803[1]) beinahe gleichzeitig mit Sertürner und ein Jahr später Séguin[2]), aus dem Opium krystallisirbare Substanzen abzuscheiden. Es wurde aber nicht festgestellt, ob einfache Verbindungen oder Gemische vorlagen.

Im Jahre 1816 wurde das Morphin von Sertürner[3]), welcher es aus dem durch verdünnte Essigsäure bewirkten Opiumauszug durch Ausfällen mittelst Ammoniak erhielt, rein dargestellt.

Sertürner erkannte den neuen Körper, den er Morphium nannte, als eine salzbildende, also basische Substanz und verglich sie dieser Eigenschaften wegen mit dem Ammoniak.

Dieser Körper, welcher als erster Repräsentant der später Alkaloide genannten Klasse der organischen Basen auftrat, erregte das Interesse der Forscher in hohem Masse.

Eingehendere Untersuchungen wurden angestellt von Robiquet 1817[4]), Duflos 1831, Pelletier 1832 und 1836[5]), welche teils verbesserte Darstellungsmethoden der reinen Base, teils viele Reaktionen derselben angaben.

Die Zusammensetzung versuchte zuerst Liebig 1831[6])

---

1) Ann. de Chem. 45. 257.
2) Ann. de Chem. 92. 225.
3) Gilberts Ann. 55. 61.
4) Ann. Chim. Phys. 5. 275.
5) Ann. Chim. Phys. 50. 240; 63. 185.
6) Ann. 21. 1.

zu ermitteln. Er gab die Formel $C_{34}H_{36}N_2O_6$ an. Später berechnete Regnault[1]) auf Grund seiner Analysen die Formel $C_{35}H_{40}N_2O_6$, welche von Liebig[2]) bestätigt wurde. Erst Laurent gab 1847[3]) dem Morphin die jetzt feststehende Formel $C_{17}H_{19}NO_3$. Nur Beckett und Wright (S. S. 7) halten auf Grund ihrer Untersuchungen über die Säurederivate des Morphins an einer Verdoppelung der Formel fest.

Das Morphin vermag mit Leichtigkeit mit Säuren gut krystallisirende Salze zu bilden und erweist sich als eine einsäurige Base.

Um die Constitution des Morphins zu ergründen, wurden viele Derivate desselben hergestellt.

Es war beobachtet worden, dass die Lösungen des Morphins reducierend wirken. Kiefer[4]) erkannte, dass Morphin in alkalischer Lösung Kaliumferricyanid zu Kaliumferrocyanid reducirte. Er versuchte, dies Verhalten zu benutzen, um eine massanalytische Methode der Morphinbestimmung zu gewinnen, ohne jedoch das hierbei entstehende Oxydationsprodukt des Morphins zu untersuchen.

Fr. Mohr (Lehrb. d. Titrirmethode) stellte fest, dass die Reaktion von der Temperatur und Dauer der Einwirkung abhängig ist, stellte jedoch auch keine Untersuchung über die Art der Zersetzung des Morphins dabei an.

Die schon von Pelletier[5]) im Jahre 1835 aus dem Opium dargestellte und Pseudomorphin genannte Base erhielt Hesse[6]) ebenfalls, erkannte sie als ein oxydirtes Morphin und gab ihr die Formel $C_{17}H_{19}NO_4$. Gleiche Zusammensetzung nahm Schützenberger[7]) für ein Oxydationsprodukt an, das er durch Einwirkung von Silbernitrit auf chlorwasserstoffsaures Morphin erhielt und Oxymorphin nannte.

---

1) Ann. 26. 10.
2) Ann. 26. 42.
3) Ann. Chim. Phys. (3) 19. 361.
4) Ann. 103. 274.
5) Ann. Chim. Phys. 63. 185.
6) Ann. 141. 87; Spl. 8. 267; 222. 234.
7) Chem. Zentralbl. 1865. 1088.

Durch Polstorff[1]) wurde der Vorgang der Reduktion des Kaliumferricyanids durch Morphin klar gelegt. Derselbe zeigte, dass in alkalischer Lösung Morphin durch schwache Oxydationsmittel: Kaliumferricyanid, Kaliumpermanganat und in ammoniakalischer Lösung auch durch den Sauerstoff der Luft; ferner durch Silbernitrit in salzsaurer Lösung in der Weise oxydirt wird, dass aus zwei Molekülen Morphin je ein Wasserstoff-Atom fortgenommen wird, und der Rest sich zu der Verbindung $\begin{matrix} C_{17}H_{18}NO_3 \\ | \\ C_{17}H_{18}NO_3, \end{matrix}$ welche als Oxydimorphin bezeichnet wurde, vereinigen. Mit diesem Oxydimorphin sind also die von Hesse als Pseudomorphin und von Schützenberger als Oxymorphin bezeichneten Verbindungen identisch.

Die Einwirkung von Alkyljodiden auf Morphin studirte zuerst How[2]). Dieser erhielt durch Erhitzen von Jodmethyl, beziehungsweise Jodäthyl mit Morphin im geschlossenen Rohr Morphinmethyljodid, beziehungsweise Morphinäthyljodid. Diese Körper waren gut krystallisirt, in heissem Wasser leicht löslich und wurden in wässriger Lösung durch Kalilauge nicht zerlegt. Sie zeigten also das Verhalten der Jodide von Ammoniumbasen; und es musste demnach das Morphin als eine Nitrilbase erscheinen. Es gelang indessen How nicht, durch Behandlung der Jodide mit feuchtem Silberoxyd zu den Hydroxylverbindungen zu gelangen, da das Silberoxyd unter Bildung dunkler amorpher Massen oxydirend einwirkte.

Durch Brookmann und Polstorff[3]) wurde die freie Ammoniumbase, das Methylmorphinhydroxyd $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot CH_3OH$ in freiem Zustande erhalten, indem sie das Methylmorphinjodid mittelst Silbersulfat in das schwefelsaure Salz des Methylmorphins überführten und dieses durch Baryumhydroxyd zersetzten. Aus den zum Syrup verdampften Lösungen konnte dann die freie Base durch Zusatz von Alkohol und Aether krystallinisch abgeschieden werden. Hierdurch

1) Ber. 13. 86.
2) Chem. Soc. Qu. J. 6. 125.
3) Ber. 13. 96.

war der Beweis erbracht, dass das Morphin eine tertiäre Base ist.

Das Methylmorphinjodid wird wie das Morphin selbst mit Leichtigkeit durch Kaliumferricyanid oxydirt; es entsteht ein basisches Methyloxydimorphinjodid

$$\begin{matrix} C_{17}H_{18}NO_3\cdot CH_3J \\ | \\ C_{17}H_{18}NO_3\cdot CH_3OH, \end{matrix}$$

aus welchem durch Auflösen in stark verdünnter Jodwasserstoffsäure, oder durch Erhitzen mit Methyljodid im Rohr auf 125° das neutrale Methyloxydimorphinjodid,

$$\begin{matrix} C_{17}H_{18}NO_3CH_3J \\ | \\ C_{17}H_{18}NO_3CH_3J \end{matrix}$$

erhalten wird [1]).

Das Morphin bildet wie die Phenole mit starken Basen salzartige Verbindungen. Löst man Morphin z. B. in Kalilauge oder Natronlauge im Verhältnis 1 : 1 der Moleküle, oder in $Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$ im Verhältnis 2 : 1, so lassen sich durch Verdampfen im Vakuum krystallisirbare Verbindungen erhalten [2]), in welchen eine Metallvalenz für ein Wasserstoffatom eingetreten ist. Es muss demnach das Morphin eine phenolartige Hydroxylgruppe enthalten.

Tritt in diese Phenol-Hydroxylgruppe für das Wasserstoffatom ein Alkylrest, so entstehen die Morphinäther, welche von Grimaux [3]) Codeine genannt wurden. Das erste Glied derselben, der Methyläther des Morphins, das neben dem Morphin im Opium enthaltene Codein, hat Grimaux erhalten durch Erwärmen von Morphin oder seiner Natriumverbindung mit Natriumhydroxyd und Jodmethyl in alkoholischer Lösung. Wurden die Substanzen im Verhältnis von 1 Molekül Morphin, 1 Molek. Na OH und 2 Molek. CH_3J genommen, so trat lebhafte Reaktion ein, welche in wenigen Augenblicken beendet war. Auf diese Weise erhielt er jedoch das Jodmethylat des Codeins $C_{17}H_{18}(CH_3)NO_3\cdot CH_3J$, das identisch ist mit dem Produkt, welches man aus Codein und Methyljodid bekommt. Um freies Codein zu erhalten,

1) Polstorff, Ber. 13. 93.

2) Chastaing, Pharm. J. Trans. (3) 12. 1036.

3) Compt. rend. 92. 1140.

muss man nur ein Molekül Methyljodid anwenden. Dann erhält man neben dem auch in diesem Falle entstehenden Jodmethylat des Codeins das Codein selbst. Glatter erfolgt die Bildung des Codeins nach dem A. Knoll patentirten Verfahren[1]), wonach eine alkoholische Lösung von Morphinnatrium mit methylschwefelsaurem Alkali am Rückflusskühler gekocht wird.

Lässt man in derselben Weise Aethyljodid auf Morphin wirken, so erhält man das Aethylmorphin $C_{17}H_{18}(C_2H_5)NO_3$.

Das Codeinmethyljodid $C_{17}H_{18}\cdot CH_3\cdot NO_3\cdot CH_3J$ besitzt ganz die Eigenschaften des Jodids einer Ammoniumbase; es gelang jedoch Grimaux nicht, durch Silberoxyd die freie Base abzuscheiden, es entsteht vielmehr dabei eine tertiäre Base von der Formel $C_{17}H_{17}(CH_3)NO_2\cdot OCH_3$.

Auch mit Propyl-, Allyljodid, Aethylenbromid sind die entsprechenden Aether dargestellt.

In dem Morphin können zwei Wasserstoffatome durch Säureradicale ersetzt werden; es muss also in dem Morphin neben der Phenol-Hydroxylgruppe noch eine zweite alkoholische Hydroxylgruppe vorhanden sein. Wright[2]) stellte zuerst solche Derivate des Morphins dar. Durch Kochen von Morphin mit Eisessig, beziehungsweise Essigsäureanhydrid gelangte er zu den Acetylderivaten des Morphins. Von diesen giebt er an, drei Stufen erhalten zu haben. Er verdoppelt daher die Formel des Morphins[3]) und nennt die niedrigste substituirte Verbindung, welche durch Einwirkung gleicher Mengen Morphin und Eisessig entstehen soll, Monoacetylmorphin $C_{34}H_{37}(COCH_3)N_2O_6$.

Ein Diacetylmorphin $C_{34}H_{36}(COCH_3)_2N_2O_6$ erhielt er durch Kochen von Morphin mit dem doppelten Gewicht Eisessig. Von diesem geben Beckett und Wright[4]) drei isomere Modificationen an, eine α-, eine β-, und eine γ-Verbindung, welche sich hauptsächlich in der Krystallisations-

---

1) D. R. P. No. 39887.
2) J. Chem. Soc. (2) 12. 1033.
3) J. Chem. Soc. (2) 12. 1038.
4) J. Chem. Soc. 2) 13. 312.

fähigkeit und der Löslichkeit ihrer Salze von einander unterscheiden.

Durch Kochen von Morphin mit zwei Teilen Essigsäureanhydrid endlich erhielt Wright das „Tetraacetylmorphin $C_{34}H_{34}(COCH_3)_4N_2O_6$“, später von Dankwortt[1]) auch durch Erhitzen von Morphin mit Acetylchlorid dargestellt.

Durch die Untersuchungen von Dankwortt[2]) wurde nachgewiesen, dass nur zwei Acetylsubstitutionsprodukte des Morphins, ein Mono- und ein Diacetylmorphin, existiren, was auch durch die Studien von v. Klobukow[3]) über das kryoskopische Verhalten der Lösungen von Morphinverbindungen bestätigt wurde, wonach die beobachteten Molekulardepressionen die einfache Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ verlangen. Ebenso zeigte Dankwortt, dass das Monoacetylmorphin $C_{17}H_{18}(COCH_3)NO_3$ — von Wright Diacetylmorphin genannt — nur in zwei Isomeren existirt, einer α- und einer β-Verbindung, die sich dadurch unterscheiden, dass die erstere krystallisirbar ist und ein in Wasser sehr schwer lösliches chlorwasserstoffsaures Salz bildet, während die letztere amorph ist, und ihr chlorwasserstoffsaures Salz im Wasser sehr leicht löslich. Es geht also daraus hervor, dass im Morphin nur zwei Hydroxylgruppen, eine alkoholische und eine Phenol-Hydroxylgruppe enthalten sind, und dass dem Morphin die Formel $C_{17}H_{19}NO_3$, und nicht die verdoppelte Formel zugeschrieben werden muss.

In ganz ähnlicher Weise wie die Acetylverbindungen wurden durch Erhitzen von Buttersäure mit Morphin zwei isomere Monobutyrylmorphine und von Buttersäureanhydrid mit Morphin ein Dibutyrylmorphin[4]) erhalten. Ebenso wurde durch Behandeln mit Propionsäureanhydrid ein Dipropionylmorphin erhalten.

Benzoylverbindungen des Morphins wurden von Beckett und Wright[5]) durch Erhitzen von Benzoesäure und Benzoe-

1) Arch. Pharm. 228. 574.
2) Arch. Pharm. 228. 572.
3) Zeitschr. phys. Chem. 3. 476.
4) J. Chem. Soc. (2) 12. 1038.
5) J. Chem. Soc. (2) 13. 23.

säureanhydrid mit Morphin dargestellt. Sie erhielten durch Einwirkung von Benzoesäureanhydrid auf Morphin bei 130° in geschlossenen Röhren das Dibenzoylmorphin $C_{17}H_{17}(COC_6H_5)_2NO_3$, welches aus Aether krystallisirt. Sein chlorwasserstoffsaures Salz ist amorph und sehr schwer löslich in kaltem Wasser.

Durch Behandeln des Dibenzoylmorphins mit kochendem Wasser erhielten sie kleine Mengen eines in Aether löslichen amorphen Körpers, welcher mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure behandelt, in warmem Wasser löslich war. Aus dieser Lösung, in welcher sie ein Gemenge der chlorwasserstoffsauren Salze des Mono- und des Dibenzoylmorphins annahmen, krystallisirte nur eine kleine Menge aus, und es war nicht möglich, diese Krystalle frei von der sich ebenfalls ausscheidenden zähen, amorphen Masse zu erhalten. Auch reichte die Menge nicht zur Analyse aus. Eine Analyse des daraus schliesslich dargestellten Platinsalzes gab Zahlen, welche ungefähr in der Mitte der für das Mono- und das Dibenzoylmorphinplatinchlorid erforderlichen lagen.

Durch Erhitzen von Morphin mit Benzoesäure auf 160° erhielten Beckett und Wright ein Produkt, welches in verdünnter Chlorwasserstoffsäure gelöst und mit Soda gefällt einen Niederschlag gab, von dem in Aether nur eine kleine Menge löslich war. Die ätherische Lösung gab mit einigen Tropfen Chlorwasserstoffsäure eine zähe Masse; und als diese in heissem Wasser gelöst wurde, entstanden beim Erkalten weisse Krystalle. Die Menge derselben war zu klein für Versuche. Sie wurden in das Platinsalz umgewandelt, von welchem 16,73 % Pt. erhalten wurden. Das Monobenzoylmorphinsalz erfordert 16,60 % Pt.

Durch Erhitzen von Morphin mit Benzoylchlorid erhielt Polstorff[1]) eine Verbindung, welche er für Tribenzoylmorphin hielt. Durch Wright und Rennie[2]) und durch Dankwortt[3]) wurde jedoch nachgewiesen, dass ein drei-

1) Ber. 13. 98.
2) J. Chem. Soc. 37. 609.
3) Arch. Pharm. 228. 581.

fach benzoylirtes Morphin nicht existirt, und dass das von Polstorff irrtümlicherweise für Tribenzoylmorphin gehaltene Produkt Dibenzoylmorphin ist.

Wie ich am Schluss dieser Arbeit ausführen werde, erhielt ich durch Benzoyliren von Morphin mittelst Benzoylchlorid nach der von Baumann-Schotten[1]) angegebenen Methode das Monobenzoylmorphin, welches Beckett und Wright[2]) erhalten zu haben glaubten, in fast quantitativer Ausbeute und in Form von schön ausgebildeten, glänzenden, tetraedrischen Krystallen.

Durch Abspaltung von Wasser aus dem Morphin entsteht eine leicht zersetzliche Base, das Apomorphin $C_{17}H_{17}NO_2$. Dieselbe wurde von Matthiesen und Wright[3]) dargestellt durch Einwirkung von Chlorwasserstoffsäure auf Morphin. Morphin wird mit überschüssiger Chlorwasserstoffsäure im geschlossenen Rohr bis zu zwölf Stunden auf 140° bis 150° erhitzt, oder mit Paraffin bedeckt mehrere Tage lang im Wasserbade. Die Reaktion tritt auch ein, wenn Morphin mit verdünnter Schwefelsäure erhitzt wird. Auf diese Weise war schon von Arppe[4]) ein Produkt erhalten, das von Laurent und Gerhardt[5]) als Sulfomorphin bezeichnet wurde und jedenfalls ein unreines Sulfat des Apomorphins darstellte.

E. L. Mayer[6]) erhielt das Apomorphin auch durch Erhitzen von Morphin mit Zinkchlorid bei 110°.

Durch Erhitzen von Codein mit Chlorwasserstoffsäure im Rohr entsteht ebenfalls Apomorphin. Wird jedoch das Erhitzen auf dem Wasserbade vorgenommen[7]), so entsteht eine Chlorverbindung $C_{18}H_{20}ClNO_2$, deren chlorwasserstoffsaures Salz durch kochendes Wasser in Chlorwasserstoffsäure und chlorwasserstoffsaures Codein verwandelt wird. Wird die Chlorverbindung aber mit Chlorwasserstoffsäure unter

1) Ber. 17. 2548.
2) J. Chem. Soc. 28. 24.
3) Proc. Roy. Soc. 17. 455.
4) Ann. 55. 96.
5) Ann. Chim. Phyo. (3) 24. 112.
6) Ber. 4. 121.
7) Proc. Roy. Soc. 18. 83.

Druck (im geschlossenen Rohr) erhitzt, so entsteht Apomorphin und Methylchlorid.

Durch Einwirkung von salpetriger Säure auf in Wasser suspendirtes Morphin erhielt E. L. Mayer[1]) ein Derivat des Morphins von der Formel $C_{17}H_{18}NO\,NO_3 + H_2O$, das derselbe als eine Nitrosoverbindung bezeichnete.

Versuche, Halogen in das Morphin einzuführen, führten bislang meist zu Additionsprodukten. So wurde durch Zusammenreiben von Morphin mit Jod ein Morphinsesquijodid $2C_{17}H_{19}NO_3 \cdot 3J$, und durch Versetzen von Morphinsalzlösungen mit Jod-Jodkaliumlösung ein Morphintetrajodid dargestellt[2]).

Durch Einwirkenlassen von Chlorkalk auf Morphin erhielt E. L. Mayer[3]) ein Oel, welches beim Stehen über Schwefelsäure allmählich krystallinisch wurde. Er gab für diese Chlorverbindung die Formel $C_{17}H_{16}Cl_3NO_{10}$ an.

Bromderivate des Morphins scheinen bislang nicht dargestellt zu sein.

Nach privaten Mitteilungen des Herrn Professor Polstorff hat derselbe versucht, durch Einwirkenlassen von in Aether oder Chloroform gelöstem Brom auf Morphin ein Substitutionsprodukt zu erhalten. Er bekam hierbei jedoch nur amorphe, schmierige Massen. Später gelang es ihm, indem er Morphin Bromdämpfen aussetzte, ein anscheinend krystallinisches Reaktionsprodukt zu gewinnen. Auf Veranlassung von Professor Polstorff habe ich dessen Versuche wieder aufgenommen und bin zu den im Folgenden berichteten Resultaten gelangt.

Fasst man alle bisher erkannten Thatsachen über das Verhalten des Morphins und seiner Derivate zusammen, so ergeben sich betreffs der Constitution des Morphins folgende Resultate.

Die Bildung von Ammoniumbasen aus dem Additionsprodukt mit Alkyljodiden beweist, dass das Morphin eine

---

1) Ber. 4. 122.

2) Jörgensen, Ber. 2. 46; und Bauer, Arch. Pharm. 205. 303.

3) Ber. 4. 127.

Nitrilbase ist, also keine an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome enthält.

Da zwei Wasserstoffatome, und nicht mehr, durch Säureradikale ersetzt werden können, so muss das Morphin zwei Hydroxylgruppen enthalten, was bestätigt wird durch die Beobachtung, dass im Codein, dem Methyläther des Morphins, nur ein Wasserstoffatom durch Säureradicale ersetzbar ist. Ferner wird bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Codein nur ein Hydroxyl durch Chlor ersetzt[1]).

Knorr[2]) schloss aus seinen, sowie den Untersuchungen von Wertheim[3]) und Hesse[4]), dass das Morphin eine Methylgruppe an Stickstoff gebunden, einen Phenanthrenkern, und von den beiden Hydroxyl-Gruppen eine als Alkohol-, die andere als Phenylhydroxyl enthalte. Da das Morphin bei geeigneter Oxydation Pikrinsäure liefert[5]), so war die Gegenwart eines Benzolringes wahrscheinlich.

Knorr stellte nun aus diesen Resultaten 1889 eine rationelle Constitutionsformel auf[6]), welche unangefochten blieb, bis in neuster Zeit von Vis[7]) auf Grund theoretischer Ueberlegungen eine neue Formel aufgestellt wurde, welche das Morphin nicht als einen Phenanthrenabkömmling, sondern als ein Phenylisochinolinmethanderivat auffasst.

I.

Einwirkung von Brom auf Morphin.

Wird entwässertes Morphin Bromdämpfen ausgesetzt, so wird das Brom lebhaft absorbirt. Es entsteht eine Brom-

1) v. Gerichten, Ann. 210. 105.
2) Ber. 22. 181.
3) Ann. 73. 210.
4) Ann. 222. 232.
5) Chastaing, Compt. rend. 94. 44.
6) Ber. 22. 1113.
7) J. prct. Chem. 12. 587.

verbindung und zugleich wird Bromwasserstoffsäure und Methylbromid gebildet.

Die Bromirung wurde in folgender Weise vorgenommen. Unter einer Glasglocke wurden 15,0 g entwässerten Morphins in einer Glasschale ausgebreitet. Darüber, von einem aus Glasstäben gebildeten Dreieck getragen, befand sich eine kleine Glasschale zur Aufnahme des Broms.

Es wurden nun 10,0 g durch Schütteln mit concentrirter Schwefelsäure von Wasser befreiten Broms in die obere Schale gegossen. Nach vier bis fünf Stunden war das Brom verschwunden. Beim Oeffnen der Glocke traten dichte Nebel von Bromwasserstoff auf, welche durch Abblasen mittelst eines kleinen Blasebalgs möglichst entfernt wurden. Dann wurden wiederum 10,0 g Brom eingegossen, welche nach ungefähr fünf Stunden verschwunden waren. Der dichte Bromwasserstoffdampf wurde abgeblasen und wieder 10,0 Brom eingeführt. Nach deren Verschwinden wurde noch eine kleinere Menge (ca. 8,0 g) Brom eingetragen, worauf nach mehreren Stunden sich noch roter Bromdampf innerhalb der Glocke zeigte, dasselbe also nicht mehr absorbirt wurde.

Nun wurde der Apparat auseinandergenommen, und das stark rauchende, rotgefärbte Produkt von dem anhaftenden Bromwasserstoff und Brom befreit. Anfangs geschah dies durch Stehenlassen über gebranntem Kalk im luftverdünnten Raum, wobei die sich verbreitenden dichten Bromwasserstoff- und Bromdämpfe zu öfteren Malen durch Durchsaugen von Luft mittelst der Luftpumpe entfernt wurden. Später zeigte es sich, dass es auf bequemere und schnellere Art gelang, das Produkt frei von anhaftenden Bromwasserstoff und Brom zu erhalten, indem es auf Papier ausgebreitet einer ganz gelinden Wärme, am besten dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt wurde, bis es keine Bromwasserstoffdämpfe mehr abgab. Die Substanz bekam dadurch auch eine etwas hellere Färbung und stellte dann ein gelbliches, trockenes, körniges Pulver dar.

Dasselbe wurde nun in einem trockenen Kolben mit absolutem Alkohol übergossen und erwärmt. Dabei tritt anfangs Lösung ein, darauf jedoch, besonders beim Kochen,

krystallinische Ausscheidung eines gelblich gefärbten Körpers. Nach dem Erkalten wurde derselbe gesammelt, von der rotgefärbten Flüssigkeit durch Absaugen möglichst befreit und an der Luft getrocknet. Hierbei trat merklich hellere Färbung ein. Besonders günstig zur Entfärbung erwies sich wieder die Einwirkung des direkten Sonnenlichts. Der Körper wurde nun noch zweimal mit absolutem Alkohol ausgekocht, jedesmal nach dem Erkalten die Flüssigkeit abgesaugt, und im direkten Sonnenlicht getrocknet, worauf er eine fast weisse Farbe zeigte. Die Menge der Substanz betrug alsdann nur noch 16,0 bis 18,0 g. Da bei diesem Verfahren der Reinigung sehr viel verloren geht, so wurde später folgendermassen vorgegangen. Das Rohprodukt wurde im Kolben mit absolutem Alkohol übergossen und damit ein bis zwei Tage lang wenn möglich im direkten Sonnenlicht stehen lassen. Hierdurch war schon eine bedeutende Entfärbung eingetreten, sodass nach dem Abfiltriren, Absaugen der Flüssigkeit und Trocknen eine einmalige oder höchstens zweimalige Wiederholung dieser Operationen genügte, die Substanz schön weiss zu bekommen. Auch blieb hierbei bedeutend weniger in den stark rotgefärbten alkoholischen Laugen, aus denen nur selten noch geringe Mengen der Substanz erhalten werden konnten.

Die durch Ausziehen mit absolutem Alkohol entfärbte Substanz wurde nun in verdünntem Alkohol (auf 15,0 g Substanz ca. 200,0 g einer Mischung von drei Teilen absoluten Alkohols und einem Teil Wasser) unter Zusatz von 3 ccm 48 %iger Bromwasserstoffsäure durch längeres Kochen am Rückschlusskühler gelöst. Nach zweitägigem Stehen hatten sich noch etwas gelblich gefärbte Krystalle ausgeschieden, die durch zweimaliges Umkrystallisiren aus demselben Lösungsmittel unter Zusatz von etwas Tierkohle gereinigt wurden. Es wurde so das Produkt in Form farbloser, derber Krystalle erhalten. Die Menge derselben betrug aus 15,0 g Morphin 12,0 bis 15,0 g.

Aus den beim Umkrystallisiren erhaltenen Mutterlaugen gelang es meist nicht, durch Eindampfen noch Krystalle abzuscheiden, da die Flüssigkeit alsdann sich an der Ober-

fläche mit einer Haut überzog, während sich ein gefärbter Niederschlag absetzte. Am besten gelang die Aufarbeitung dieser Mutterlaugen, wenn dieselben in einer Porcellanschale auf dem Wasserbade bis auf einen geringen Rest eingedampft wurden; der Rückstand wurde dann mit einer grösseren Menge absoluten Alkohols und einigen Tropfen Bromwasserstoffsäure versetzt, in einen Kolben gespült und andauernd auf dem Wasserbade erwärmt. Hierbei schied sich der Körper wie beim Behandeln des Rohprodukts mit Alkohol wenig gefärbt ab und konnte dann gesammelt und durch Umkrystallisiren rein gewonnen werden.

Aus den durch Ausziehen des Rohprodukts mit absolutem Alkohol erhaltenen, stark rotgefärbten Laugen, aus denen sich allmählich eine braun-schwarz gefärbte zähe Masse absetzte, gelang es nicht, auf diese Weise Krystalle abzuschneiden. Auch konnte aus der ausgeschiedenen dunkelgefärbten amorphen Masse nach dem Trocknen durch Auflösen in verschiedenen Lösungsmitteln keine krystallisirte Substanz mehr dargestellt werden. In diesen Laugen war augenscheinlich ein in Alkohol leicht lösliches, wenig beständiges Brom-Additionsprodukt enthalten, das als solches nicht in reinem Zustande erhalten werden konnte. Die weitere Verarbeitung dieser Laugen ist Seite 32 beschrieben.

Der in schönen farblosen Krystallen — kleinen sechsseitigen Säulen — erhaltene Körper, das bromwasserstoffsaure Salz der neuen bromirten Base ist nicht schmelzbar, sondern zersetzt sich beim Erhitzen, indem es zuerst Bromwasserstoff verliert. In kaltem Wasser ist das Salz wenig löslich, durch siedendes scheint eine teilweise Spaltung in basisches Salz und freie Bromwasserstoffsäure bewirkt zu werden. Es tritt beim Kochen mit Wasser Trübung und stark saure Reaktion auf. Auch in siedender alkoholischer Lösung scheint diese partielle Spaltung zu erfolgen, es wurde deshalb beim Umkrystallisiren, wie früher angegeben, etwas Bromwasserstoffsäure zugefügt.

Es zeigte sich, dass das Salz nur sehr schwer auf gewöhnlichem Wege mit Kupferoxyd oder Bleichromat zu verbrennen war. Es gelang nicht, durch Verbrennen mit vor-

gelegtem Kupfer oder Silber das aufgefangene Wasser frei von Bromwasserstoff zu erhalten. Auch die Verbrennung mit Platinasbest und Silber im Sauerstoffstrom nach der Kopfer'schen Methode lieferte keine günstigen Resultate, auch hier trat Bromwasserstoff auf. Bei der Verbrennung mit Bleichromat wurden auch sehr schlecht übereinstimmende Werte für den Kohlenstoffgehalt erhalten. Da die beim Erhitzen des Körpers, der hierbei mit pulverförmigen Bleichromat gemischt wurde, zurückbleibende Kohle sehr schwer verbrennlich ist, so ist es wahrscheinlich, dass das bei gesteigerter Hitze schmelzende Bleichromat kleine Mengen derselben einschliesst und der Einwirkung der Hitze entzieht. Ich gelangte endlich zu günstigen Ergebnissen, indem ich in die mit groben Bleichromat gefüllte Röhre die Substanz in einem Porcellanschiffchen einführte, sodass sie nicht direkt mit dem Bleichromat in Berührung war; vorgelegt war eine reducirte Kupferspirale.'

Wurde nun, besonders zu Anfang der Verbrennung, die Erhitzung der Substanz äusserst vorsichtig im langsamen Luftstrom vorgenommen, und schliesslich die zurückbleibende Kohle durch Zuführen von Sauerstoff verbrannt, so erhielt ich das im Chlorcalciumröhrchen gesammelte Wasser frei von Bromwasserstoff und gut übereinstimmende Resultate.

Aus den nachstehend angeführten Analysen berechnet sich für die neue Verbindung die Formel $C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6 \cdot 2HBr$. Bei der Einwirkung der Bromdämpfe auf entwässertes Morphin muss demnach eine Bildung von Oxydimorphin (vergl. S. 34) zunächst erfolgen, auf welches dann das Brom substituirend einwirkt, während gleichzeitig durch die massenhaft auftretende Bromwasserstoffsäure eine Methylgruppe (vergl. S. 17) abgespalten wird.

Diese Vorgänge würden also nach folgenden Gleichungen verlaufen.

1) Zunächst Bildung von Oxydimorphin:

$$2\,C_{17}H_{19}NO_3 + 2\,Br = C_{34}H_{36}N_2O_6 + 2\,HBr,$$

2) dann nebeneinander

a. $C_{34}H_{36}N_2O_6 + HBr = C_{33}H_{34}N_2O_6 + CH_3Br,$

b. $C_{33}H_{34}N_2O_6 + 14\,Br = C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6 \cdot 2HBr + 5\,HBr.$

Es müssten also im Ganzen 16 Atome Brom auf 2 Moleküle Morphin einwirken:

$$2\,C_{17}H_{19}NO_3 + 16\,Br = C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6 \cdot 2\,HBr + CH_3Br + 6\,HBr.$$

Nach obiger Gleichung würden auf 15,0 g Morphin 33,68 g Brom erforderlich sein, (2 Molek. Morphin = 16 Atom. Brom, also $2 \times 285 : 1280 = 15 : x$; $x = 33{,}68$). Angewandt wurden ca. 38,0 g. Das Reaktionsprodukt müsste theoretisch in einer Menge von 33,3 g erhalten werden

$$\left(\begin{matrix}2\,C_{17}H_{19}NO_3 \\ 2 \times 285\end{matrix} = \begin{matrix}C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6 \cdot 2\,HBr \\ 1269\end{matrix}\right.,$$

also $2 \times 285 : 1269 = 15 : x$; $x = 33{,}3$). In Wirklichkeit betrug die Menge durchschnittlich 42,0 g (Mittel aus mehreren dieser Versuche). Es enthält augenscheinlich ein Bromadditionsprodukt, das in absolutem Alkohol löslich ist, und wahrscheinlich auch ein Bromwasserstoffadditionsprodukt, da beim Erwärmen mit absolutem Alkohol starker Geruch nach Aethylbromid auftritt.

Um das bei der Reaktion auftretende Methylbromid zu konstatiren, wurde der Versuch einmal in einem Erlenmeyer'schen Kolben vorgenommen, auf dessen Boden das Morphin ausgebreitet war. Durch den doppelt durchbohrten Stopfen ging ein Glasrohr, das unten zu einer Kugel ausgeblasen war, welche das Brom aufnahm und in der Nähe der Ansatzstelle der Röhre eine Oeffnung besass, um den Bromdämpfen Austritt in den Innenraum der Flasche zu gewähren. Oben war das Glasrohr durch einen Gummischlauch, der mit einem Quetschhahn versehen war, mit einem Luftgasometer verbunden. Durch die zweite Durchbohrung des Stopfens führte ein Rohr mit Glashahn, welches in ein Gefäss mit trockenem Aetzkali reichte, woran sich eine Röhre schloss, welche mit concentrirter Kalilauge befeuchtete Glasperlen enthielt; hiermit war endlich ein kleiner leerer Kolben verbunden, der in einer Kältemischung gekühlt wurde, und aus dessen doppelt durchbohrtem Stopfen eine Röhre mit feiner Spitze ins Freie führte.

Als die nach den früheren Versuchen bekannte Menge

Brom verbraucht war, wurde der Glashahn geöffnet, und ein langsamer Strom getrockneter Luft durch den Apparat getrieben. Bromwasserstoff und Brom wurden von dem Aetzkali und der Kalilauge zurückgehalten; und es gelang zwar nicht, das Methylbromid in der gekühlten Vorlage zu condensiren, doch war die Gegenwart desselben am Geruch der aus der engen Oeffnung der Röhre tretenden Luft, besonders aber beim Oeffnen des Kolbens sehr deutlich zu erkennen.

Die neue Verbindung würde demnach als das bromwasserstoffsaure Salz eines Heptabromhomooxydimorphins aufzufassen sein.

Heptabromhomooxydimorphin (freie Base).

Die freie Base wurde aus dem bromwasserstoffsauren Salz der Verbindung hergestellt durch Ausfällen mit Soda, wobei ein Ueberschuss an Soda sorgfältig vermieden werden muss, da die freie Base in Alkalicarbonat sich leicht auflöst.

10,0 g des Salzes wurden in etwa 300 ccm heissen Wassers gelöst und mit einer Lösung von 2,2 g krystallisirten Dinatriumcarbonats in Wasser versetzt. (10,0 = 1,27 H Br entsprechen 2,24 $Na_2CO_3 + 10 H_2O$). Es entstand sofort unter Kohlensäureentwickelung ein sehr fein verteilter weisser Niederschlag, der durch heftiges Schütteln etwas compakter wurde. Das Gefäss wurde kalt gestellt, und nach dem Erkalten der Niederschlag sofort auf dem Saugfilter gesammelt, mit Wasser gut ausgewaschen und an der Luft bei gelinder Wärme getrocknet. So stellte die Base ein feines, weisses, amorphes Pulver dar. Alle Versuche, sie gut krystallisirt zu erhalten, misslangen. Die Base scheint von allen Lösungsmitteln mehr oder weniger stark zersetzt zu werden, da sie sich beim Zusammenbringen mit denselben stets färbt. Wurde die trockene Base mit Chloroform fein zerrieben, auf dem Wasserbade im Kolben erwärmt, bis Lösung erfolgte, die Lösung mit etwas Tierkohle versetzt und filtrirt, so erschienen nach mehrtägigem Stehen farblose krystallinische zugleich mit amorphen und etwas

gefärbten Ausscheidungen. Die gesammelten Krystalle wurden an der Luft getrocknet. Dieselben bildeten eine Verbindung der Base mit Chloroform. Beim Erhitzen im Wasserstoffstrom auf 90° bis 100° entweicht ein Teil des Chloroforms, worauf das Gewicht constant wird. Die Base enthäl jedoch dann noch Chloroform und giebt in etwas Alkohol gelöst die Carbylaminreaktion. Wird nun im Wasserstoffstrom etwas höher erhitzt, so tritt unter Entweichen von Bromwasserstoff Zersetzung ein. In Alkohol ist die Base sehr leicht löslich und scheidet sich aus der Lösung beim Verdunsten des Alkohols pulverförmig und gefärbt aus. Auch Essigäther wurde als Lösungsmittel benutzt, indem die abgeschiedene Base noch feucht, ohne getrocknet zu sein, in Alkohol gelöst, hieraus abgeschieden, getrocknet und in Essigäther gelöst wurde. Beim Verdunsten desselben schieden sich gelblich gefärbte, undeutlich krystallinische Massen aus.

Von der aus den verschiedenen Lösungsmitteln abgeschiedenen Base wurden jedesmal Analysen ausgeführt, welche sehr schlecht unter einander übereinstimmende Resultate ergaben. Beim Trocknen der Substanz, was der leichten Zersetzbarkeit wegen stets im Wasserstoffstrom ausgeführt wurde, war zu bemerken, dass sie schon beim Erhitzen auf 60° unter Zersetzung Wasser und Bromwasserstoff verlor.

Nach vielen vergeblichen Versuchen führte schliesslich folgendes Verfahren zum Ziele. Die frisch gefällte Base wurde auf einem Filter gesammelt, unter Anwendung der Saugpumpe mit Wasser gut ausgewaschen, und das Wasser möglichst vollständig abgesaugt. Der Niederschlag wurde nun zwischen oft erneuerten Lagen Filtrirpapier stark gepresst, bis er Feuchtigkeit an das Papier nicht mehr abgab und schliesslich bei ganz gelinder Wärme an der Luft getrocknet.

Hierauf wurde die Base in reinem Benzol durch Kochen am Rückflusskühler gelöst; und die Lösung über Tierkohle filtrirt. Nach Abdestilliren eines Teils des Lösungsmittels und zweitägigem Stehenlassen schied sich die Base als fast weisses Pulver aus. Dieses wurde gesammelt, zunächst an

der Luft und dann vor der Analyse über Schwefelsäure getrocknet.

Heptabromhomooxydimorphin.
$C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6$.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung.

1) 0,3025 g der über Schwefelsäure bis zum konstanten Gewicht getrockneten Base gaben beim Verbrennen mit Bleichromat und vorgelegter reducirter Kupferspirale 0,3975 g CO_2, entsprechend 0,108408 g C = 35,83 %; und 0,0868 g H_2O, entspr. 0,009665 g H = 5,19 %.
2) 0,2973 g desgl. gaben 0,3991 g CO_2, entsp. 0,108845 g C = 36,61 %; und 0,0749 g H_2O, entspr. 0,008340 g H = 2,80 %.
3) 0,3106 g desgl. gaben 0,4144 g CO_2, entspr. 0,113017 g C = 36,38 %; und 0,0872 g H_2O, entspr. 0,0097103 g H = 3,12 %.

Brombestimmung [1]).

1) 0,3153 g desgl. gaben 0,3764 g Ag Br, entspr. 0,160183 g Br = 50,80 %.
2) 0,3212 g desgl. gaben 0,3862 g AgBr, entspr. 0,164353 g Br = 51,16 %.

		Berechnet:	Gefunden:				
			1.	2.	3.	4.	5.
C_{33}	= 395,01	35,78 %	35,83 %	36,61	36,38	—	—
H_{27}	= 27,00	2,44	3,19	2,80	3,12	—	—
Br_7	= 558,32	50,58	—	—	—	50,80	51,16
N_2	= 28,02	2,53	—	—	—	—	—
O_6	= 95,76	8,67	—	—	—	—	—
	1104,11	100,00					

1) Sämtliche angegebenen Brombestimmungen sind in der Weise ausgeführt, dass durch Glühen der Substanz mit gebranntem Kalk und Auflösen des Produkts in Salpetersäure das Brom als Calciumbromid in Lösung gebracht und gewichtsanalytisch bestimmt wurde. Die Carius'sche Methode gab bei den hier vorliegenden Substanzen keine günstigen Resultate.

Bromwasserstoffsaures Heptabromhomooxydimorphin.
$C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6 \cdot 2HBr$.

Bromwasserstoffbestimmung.

1) 0,5444 g des bei 100° getrockneten Salzes gaben 0,1556 g AgBr, entspr. 0,067048 g HBr = 12,31 %.
2) 0,4928 g desgl. gaben 0,1441 g AgBr, entspr. 0,062092 g HBr = 12,60 %.

		Berechnet:		Gefunden:	
$C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6$	=	1104,11		1.	2.
$2HBr$	=	161,52	12,76 %	12,31	12,60 %
		1265,63			

Die Bromwasserstoffsäure wurde aus dem Salze freigemacht, indem aus wässriger Lösung mittelst Ammoniak die Base ausgefällt, abfiltrirt und mit Wasser ausgewaschen wurde; im Filtrat wurde der Bromwasserstoffgehalt gewichtsanalytisch ermittelt.

Bestimmung des Gesamt-Gehalts an Brom.

1) 0,3037 g des getrockneten Salzes gaben 0,3976 g AgBr, entspr. 0,169205 g Br = 55,71 %.
2) 0,2609 g desgl. gaben 0,3370 g AgBr, entspr. 0,143415 g Br = 54,96 %.
3) 0,2084 g desgl. gaben 0,2722 g AgBr, entspr. 0,115838 g Br = 55,58 %.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung.

1) 0,2001 g des getrockneten Salzes gaben 0,2312 g CO_2, entspr. 0,063054 g C = 31,51 %; und 0,0688 g H_2O, entspr. 0,007661 g H = 3,82 %.
2) 0,2184 g desgl. gaben 0,2531 g CO_2, entspr. 0,069026 g C = 31,60 %; und 0,0760 g H_2O, entspr. 0,008463 g H = 3,87 %.
3) 0,2442 g desgl. gaben 0,2788 g CO_2, entspr. 0,076035 g C = 31,13 %; und 0,0757 g H_2O, entspr. 0,008429 g H = 3,45 %.
4) 0,2450 g desgl. gaben 0,2793 g CO_2, entspr. 0,076172 g C = 31,09 %; und 0,0698 g H_2O, entspr. 0,007772 g H = 3,17 %.

5) 0,2087 g desgl. gaben 0,2416 g CO_2, entspr. 0,065890 g C = 31,57 %; und 0,0644 g H_2O, entspr. 0,007171 g H = 3,43 %.

6) 0,2381 g desgl. gaben 0,2746 g CO_2, entspr. 0,074890 g C = 31,45 %; und 0,070 g H_2O, entspr. 0,007795 g H = 3,27 %.

		Berechnet:		Gefunden:								
				1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
C_{33}	=	395,01	31,21 %	31,51	31,60	31,13	31,09	31,57	31,45	—	—	—
H_{29}	=	29,00	2,29	3,82	3,87	3,45	3,17	3,43	3,27	—	—	—
Br_9	=	717,84	56,74	—	—	—	—	—	—	55,71	54,96	55,58
N_2	=	28,02	2,21	—	—	—	—	—	—	—	—	—
O_6	=	95,76	7,55	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		1265,63	100,00									

Schwefelsaures Heptabromhomooxydimorphin.

$C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6 \cdot H_2SO_4$.

Das Sulfat der neuen Base wurde dargestellt, indem die mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerte Lösung des bromwasserstoffsauren Salzes in heissem Wasser durch eine heiss concentrirte Lösung von Silbersulfat in Wasser gefällt wurde; die Flüssigkeit wurde vom ausgeschiedenen Bromsilber abfiltrirt, durch Schwefelwasserstoff vom überschüssigen Silbersulfat befreit, filtrirt und eingedampft. Das Sulfat schied sich pulverförmig aus. Durch Auflösen in verdünntem Alkohol und Abscheidenlassen wurde es gereinigt und als amorphes, schwach gelblich gefärbtes Pulver erhalten.

Schwefelsäurebestimmung.

0,3554 g des bei 100° getrockneten Sulfats gaben 0,071 g $BaSO_4$, entspr. 0,029849 g H_2SO_4 = 8,39 %.

			Berechnet:	Gefunden:
$C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6$	=	1104,11		
H_2SO_4	=	97,82	8,13 %	8,39 %
		1201,93		

Benzoylverbindung der neuen Base.

Wie Baumann und Schotten[1]) zuerst gezeigt haben, gelingt es durch Einwirkung von Säurechloriden auf Basen bei Gegenwart von Alkali leicht, Säureradicale in die Basen einzuführen. Ich versuchte, diese Reaktion bei der bromirten Morphinbase anzuwenden und erhielt ein benzoylirtes Derivat derselben.

Wurde das feingepulverte bromwasserstoffsaure Salz mit Benzoylchlorid im Kolben zusammengeschüttelt, und dann Kalilauge zugefügt, so entstand alsbald eine zähe Masse, die fest an der Glaswandung haftete und durch Schütteln nicht zu verteilen war. Wurde schliesslich angesäuert, so löste sich die Masse auf, aber es zeigte sich, dass der grösste Teil des Benzoylchlorids unverändert zurückblieb. Das Gleiche trat ein, wenn das Salz in Kalilauge gelöst wurde und dann das Benzoylchlorid zugesetzt. Ich kam erst zum Ziele, als ich die Operation in einem geräumigen Porcellanmörser unter kräftigem Agitiren mit dem Pistill vornahm.

6,0 g des Salzes wurden im Mörser fein zerrieben, mit 6,0 Benzoylchlorid gemischt, und nun unter fortwährendem kräftigen Rühren langsam Kalilauge in kleinen Portionen zugefügt. Sobald nach jedesmaligem Zusatz von Kalilauge die alkalische Reaktion verschwand, wurde wieder Kalilauge zugefügt, solange bis die alkalische Reaction bestehen blieb. Hierbei wurde das Gemisch anfangs salbenförmig und allmählich unter fortwährendem Kneten der Masse immer zäher und fester. Dann wurde die Flüssigkeit abgegossen, die Masse einige Male mit Wasser durchknetet und abgewaschen und nun mit Ammoniak agitirt, um die letzten Reste von Benzoylchlorid zu zersetzen. Dabei zerfiel die Masse in ein körniges, weisses Pulver. Dieses wurde gesammelt, die Flüssigkeit mit Hülfe der Saugpumpe entfernt, und dann der Rückstand mit Wasser gut ausgewaschen und an der Luft bei gelinder Wärme getrocknet.

Das so erhaltene trockne, weisse Pulver war in Alkohol

---

1) Ber. 17. 2548.

sehr leicht löslich, schwer in niedrig siedendem Petroleumäther, aus dem es, durch längeres Kochen am Rückflusskühler gelöst, beim Erkalten in kleinen warzenförmigen Krystallen sich ausschied. Als geeignetstes Lösungsmittel erwies sich reiner wasserfreier Aether, in welchem es leichter löslich ist. Die ätherische Lösung wurde, nachdem der Aether bis auf einen kleinen Rest abdestillirt war, mit der gleichen Menge absoluten Alkohols versetzt und zwei Tage stehen gelassen. Alsdann hatten sich kleine körnige, farblose Krystalle in reichlicher Menge abgeschieden. Diese wurden gesammelt und an der Luft getrocknet Sie waren wasserfrei.

Die Verbindung stellt eine Monobenzoylverbindung der bromirten Base dar:

Monobenzoylverbindung des Heptabromhomooxydimorphin $C_{33}\,H_{26}\cdot OC\cdot C_6\,H_5.Br_7\,N_2\,O_6$.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung.

1) 0,1936 g der bei 100° getrockneten Verbindung gaben, mit Bleichromat und vorgelegtem Kupfer verbrannt, 0,2941 g CO_2, entspr. 0,080208 g C = 41.43 %; und 0,0442 g H_2O, entsp. 0,004922 g H = 2,54 %.
2) 0,2134 g desgl. gaben 0,3228 g CO_2, entspr. 0,088036 g C = 41,25 %; und 0,0656 g H_2O, entspr. 0,007305 g H = 3,42 %.
3) 0,2049 g desgl. gaben 0,307 g CO_2, entspr. 0,083727 g C = 40,86 %; und 0,0649 g H_2O, entstpr. 0,007227 g H = 3,51 %.
4) 0,2153 g desgl. gaben 0,3192 g CO_2, entspr. 0,87054 g C = 40,43 %; und 0,0618 g H_2O, entspr. 0,006881 g H = 3,19 %.

Brombestimmung.

1) 0,1937 g der bei 100° getrockneten Verbindung gaben 0,2076 g Ag Br, entspr. 0,088347 g Br = 45,61 %.
2) 0,1921 g desgl. gaben 0,2041 g Ag Br, entspr. 0,086857 g Br = 45,21 %.

	Berechnet:		Gefunden:					
			1.	2.	3.	4.	5.	6.
C_{40} =	478,80	39,64 %	41,43	41,25	40,86	40,43	—	—
H_{31} =	31,00	2,56	2,54	3,42	3,51	3,19	—	—
Br_7 =	558,32	46,22	—	—	—	—	45,61	45,21
N_2 =	28,02	2,33	—	—	—	—	—	—
O_7 =	111,72	9,25	—	—	—	—	—	—
	1207,86	100,00						

Bromwasserstoffsaures Salz der Benzoylverbindung des Heptabromhomooxydimorphins.

$C_{33}H_{26}(COC_6H_5)Br_7N_2O_6 \cdot HBr$.

Das bromwasserstoffsaure Salz der Benzoylverbindung wurde erhalten durch Auflösen der Base in Alkohol und Versetzen der Lösung mit Bromwasserstoffsäure. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus verdünntem Alkohol, worin sie leicht löslich sind, umkrystallisirt. Die kleinen farblosen Krystalle waren wasserfrei.

Die Analyse zeigte, dass ein Molekül der benzoylirten Base nur ein Molekül Bromwasserstoff gebunden hatte; es lag also ein basisches Salz vor.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung.

1) 0,1889 g des bei 100° getrockneten Salzes gaben 0,2541 g CO_2, entspr. 0,069299 g C = 36,68 %; und 0,0536 g H_2O, entspr. 0,005968 g H = 3,15 %.

2) 0,2905 g desgl. gaben 0,3984 g CO_2, entspr. 0,108654 g C = 37,40 %; und 0,0823 g H_2O, entspr. 0,009164 g H = 3,15 %.

3) 0,2402 g desgl. gaben 0,3226 g CO_2, entspr. 0,087981 g C = 36,62 %; und 0,0612 g H_2O, entspr. 0,006815 g H = 2,83 %.

Brombestimmung.

0,1859 g des bei 100° getrockneten Salzes gaben 0,2175 g AgBr, entspr. 0,092560 g Br = 49,78 %.

		Berechnet:	Gefunden:			
			1.	2.	3.	4.
C_{40}	= 478,80	37,16 %	36,68	37,40	36,62	—
H_{32}	= 32,00	2,48	3,15	3,15	2,83	—
Br_8	= 638,08	49,52	—	—	—	49,78
N_2	= 28,02	2,17	—	—	—	—
O_7	= 111,72	8,67	—	—	—	—
	1288,62	100,00				

II.

Darstellung einer reducirten Base aus dem bromirten Morphin.

Verschiedene Versuche, aus dem bromirten Morphin ein Spaltungsprodukt zu erhalten, waren nicht gelungen.

Beim Erhitzen des bromwasserstoffsauren Salzes mit 48 %iger Bromwasserstoffsäure im geschlossenen Rohr auf 110° war starke Zersetzung eingetreten. Beim Oeffnen der Röhre war mässiger Druck wahrzunehmen. Das austretende Gas brannte mit grünlicher Flamme und zeigte Geruch nach Bromäthyl. In der Röhre waren kohlige Massen ausgeschieden, die mit Wasser erwärmt eine dicke harzige Substanz bildeten. Auch beim Erhitzen mit verdünnter Bromwasserstoffsäure und Wasser wurden nur ölige Flüssigkeiten erhalten. Es gelang jedoch nicht, hierbei krystallisirte Körper abzuscheiden.

Wurde das Salz mit absolutem Alkohol im geschlossenen Rohr erhitzt, so trat bei mässiger Erhitzung geringe Zersetzung und Gelbfärbung des Alkohols ein, und der grösste Teil des Salzes krystallisirte unverändert aus. Bei stärkerem Erhitzen wurde das Salz unter Bildung von harzigen Substanzen völlig zersetzt.

Versuche, mit Hülfe von Kalilauge aus dem Salz Brom abzuspalten, führten ebenfalls nicht zu einem günstigen Resultat; es trat beim Versetzen der Lösung mit Kalilauge selbst in der Kälte starke Braunfärbung und Zersetzung unter Bildung harziger Massen ein. Auch mit Natriumalkoholat gelang es nicht, eine weitergehende Zersetzung zu vermeiden. Wurde das Salz mit absolutem Alkohol übergossen, und eine Lösung von Natrium in absolutem Alkohol bis zur schwachen Uebersättigung zugefügt, so trat beim Erhitzen Braunfärbung der Flüssigkeit ein, während sich schwarze, harzige Substanz absetzte. Die von dieser abfiltrirte Flüssigkeit gab beim Stehen weitere Abscheidung schwarzer, amorpher Masse. Wenn die Natriumalkoholatlösung tropfenweise zugesetzt wurde, bis beim Kochen Lösung eintrat, so wurde die Lösung nur schwach gefärbt. Nachdem das ausgeschiedene Bromnatrium abfiltrirt war, krystallisirte aus der Flüssigkeit die Hauptmenge des angewandten Salzes unverändert aus. Aus der Mutterlauge schieden sich dann noch amorphe, gefärbte Substanzen ab.

Dann wurde noch die Einwirkung von Bleihydroxyd auf das Salz erprobt, indem eine kleine Menge desselben mit feuchtem Bleihydroxyd verrieben, mit Wasser in eine Röhre gespült, und diese zugeschmolzen zwei Stunden im Digestionsofen auf 100^0 erhitzt wurde. Nach dem Erkalten und Oeffnen der Röhre, in welcher nur schwacher Druck herrschte, wurde der Inhalt filtrirt, und der Rückstand nachgewaschen. Das Filtrat setzte beim Verdunsten eine braune, harzige Masse ab, von der es getrennt wurde. Dann wurde die Flüssigkeit mit Schwefelwasserstoff gesättigt, vom ausgeschiedenen Schwefelblei abfiltrirt und verdunsten lassen. Es blieb alsdann nur ein ganz geringer Rückstand.

Schliesslich gelang es, bei dem Versuch, die reducirende Wirkung des Zinkstaubes auf das bromwasserstoffsaure Salz der bromirten Base anzuwenden, einen Teil des Broms abzuspalten.

Je 10,0 g wurden mit 150 ccm Alkohol und 20 ccm verdünnter Schwefelsäure (Spec. Gew. 1,18) übergossen, durch Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst, und dann in kleinen

Portionen Zinkstaub zugefügt, bis auch beim öfteren erneuten Erwärmen Einwirkung nicht mehr erfolgte. Die Flüssigkeit wurde dann filtrirt, das Filtrat mit einer ungefähr gleichen Menge Wasser versetzt, und dann Natriumacetatlösung zugefügt. Hierdurch wurde der grösste Teil der reducirten Base (9,0 g aus 20,0 g des Salzes) als farbloses Krystallmehl abgeschieden. Die Laugen wurden heiss mit Schwefelwasserstoff gesättigt, das abgeschiedene Zinksulfid durch Filtration entfernt, das Filtrat stark concentrirt und dann mit Ammoniak übersättigt. Es schied sich hierbei noch ein kleiner Rest (2,0 g aus 20,0 g des Salzes) der reducirten Base als schwach gefärbtes Krystallmehl ab.

Ein Teil der Base wurde durch Erwärmen mit Wasser unter Zusatz von Bromwasserstoffsäure in das bromwasserstoffsaure Salz übergeführt, und dieses aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt.

Ein anderer Teil wurde durch möglichst genaues Neutralisiren mit verdünnter Schwefelsäure in das Sulfat übergeführt, welches aus heissem Wasser umkrystallisirt wurde und feine, weisse Nadeln darstellte.

Der Rest der Base wurde durch anhaltendes Kochen mit absolutem Alkohol am Rückflusskühler gelöst. Die Base krystallisirte daraus nach dem Erkalten langsam aus und wurde nach mehrtägigem Stehen in Form weisser, körniger Krystalle gesammelt.

Durch Versetzen einer wässrig-alkoholischen Lösung des bromwasserstoffsauren Salzes mit Ammoniak abgeschieden, bildet die Base ein krystallinisches, aus kleinen Nädelchen bestehendes Pulver.

Die Base ist in Wasser unlöslich und wird von Alkohol auch bei Siedhitze nur sehr schwierig und in geringer Menge gelöst. Auch andere Lösungsmittel, wie Aether, Chloroform u. s. w. wirken auf dieselbe kaum ein.

Die Untersuchung zeigte, dass die freie Base ein Molekül Krystallwasser enthält. Dieses ist aber ziemlich fest gebunden und geht erst bei einer Temperatur von 130° bis 140° fort. Bei dieser Temperatur tritt jedoch schon eine teilweise Zersetzung der Base unter Abspaltung von Brom-

wasserstoff ein. Es war deshalb nicht möglich, genaue Wasserbestimmungen auszuführen. Beim Erhitzen auf 130° bis 140° trat bei einer Bestimmung ein Verlust von 3,89 %, bei einer zweiten ein Verlust von 3,70 % ein. (Einem Molekül Wasser würde ein Verlust von 2,47 % entsprechen.) Um das entweichende Wasser auf einen Gehalt an Bromwasserstoff prüfen zu können, wurde das Erhitzen in einer Kugelröhre im Wasserstoffstrom ausgeführt. Bei allen Bestimmungen wurde das Entweichen von Bromwasserstoff constatirt.

Auch die Analyse der entwässerten Base zeigte, dass teilweise Zersetzung eingetreten war. Der Bromgehalt wurde zu 21,27 % und 20,70 % gefunden, also niedriger, als er bei der nicht entwässerten Substanz (S. unten) sich ergab. Die Kohlenstoffbestimmungen dagegen fielen zu hoch aus. Es wurde erhalten 56,19 % und 56,41 %, während der Kohlenstoffgehalt der freien Base sich zu 55,62 % berechnet.

Es wurde deshalb für die weiteren Analysen die Base nur bei 100° getrocknet. Diese Analysen führten zu der Formel $C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6 + H_2O$.

Bei der Reduktion mit Zinkstaub war der Process also nach folgender Gleichung verlaufen:

$$C_{33}H_{27}Br_7N_2O_6 + 10\,H = C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6 + 5\,HBr.$$

Diese Base ist hiernach als ein Dibromhomooxydimorphin aufzufassen.

Dibromhomooxydimorphin.
$C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6 + H_2O$.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung.

1) 0,2278 g der bei 100° getrockneten Base gaben beim Verbrennen mit Bleichromat und vorgelegtem Kupfer 0,4508 g CO_2, entspr. 0,122944 g C = 53,97 %; und 0,1127 g H^2O, entspr, 0,12549 g H = 5,50 %.
2) 0,2601 g desgl. gaben 0,5144 g CO_2, entspr. 0,140290 g C = 53,93 %; und 0,1254 g H_2O, entspr. 0,013963 g H = 5,36 %.

3) 0,2580 g desgl. gaben 0,5078 g CO_2, entspr. 0,138490 g C = 53,67 %; und 0,1270 g H_2O, entspr. 0,014141 g H = 5,48 %.

4) 0,2394 g desgl. gaben 0,4770 g CO_2, entspr. 0,130089 g C = 54,34 %; und 0,1190 g H_2O, entspr. 0,013250 g H = 5,54 %.

Brombestimmung.

1) 0,3138 g der bei 100° getrockneten Base gaben 0,1618 g Ag Br, entspr. 0,06885 g Br = 21,94 %.

2) 0,3048 g desgl. gaben 0,1523 g Ag Br, entspr. 0,064813 g Br = 21,26 %.

3) 0,3311 g desgl. gaben 0,1632 g Ag Br, entspr. 0,069451 g Br = 20,97 %.

	Berechnet:		Gefunden:						
			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
C_{33} =	39501,	54,24 %	53,97	53,93	53,67	54,34	—	—	—
H_{34} =	34,00	4,67	5,50	5,36	5,48	5,54	—	—	—
Br_2 =	159,52	21,90	—	—	—	—	21,94	21,26	20,97
N_2 =	28,02	3,85	—	—	—	—	—	—	—
O_7 =	111,72	15,34	—	—	—	—	—	—	—
	728,27	100,00							

Bromwasserstoffsaures Dibromhomooxydimorphin.

$C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6 \cdot 2\,HBr + 5\,H_2O$.

Wasserbestimmung.

1) 1,4768 g des lufttrockenen Salzes verloren beim Erhitzen auf 100° im Wasserstoffstrom 0,1437 g H_2O = 9,73 %.

2) 1,5821 g desgl. verloren 0,1586 g H_2O = 10,02 %.

		Berechnet:	Gefunden:	
			1.	2.
$C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6 \cdot 2\,HBr$ =	871,83			
$5\,H_2O$ =	89,80	9,33 %	9,73	10,02
	961,63			

Bromwasserstoffbestimmung.

1) 0,4946 g des wasserfreien Salzes gaben, in Wasser gelöst,

nach dem Ausfällen der Base mittelst Ammoniak durch Versetzen des Filtrats mit Silbernitrat 0,2065 g Ag Br entspr. 0,098731 g H Br = 17,98 %.

2) 0,5434 g desgl. gaben 0,2320 g Ag Br, entspr. 0,099968 g H Br = 18,39 %.

		Berechnet:	Gefunden: 1.	2.
$C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6$	= 710,31			
$2HBr$	= 161,52	18,52 %	17,99	18,39
	871,83			

Bestimmung des Gesamtgehalts an Brom.

1) 0,3120 g des wasserhaltigen, lufttrockenen Salzes gaben 0,2407 g Ag Br, entspr. 0,102433 g Br, = 32,83 %.

2) 0,3253 g desgl. gaben 0,2537 g Ag Br, entspr. 0,107965 g Br, = 33,18 %.

	Berechnet:		Gefunden: 1.	2.
C_{33} =	395,01	41,08 %	—	—
H_{44} =	44,00	4,57	—	—
Br_4 =	319,04	33,18	32,83	33,18
N_2 =	28,02	2,91	—	—
O_{11} =	175,56	18,26	—	—
	961,63	100,00		

Schwefelsaures Dibromhomooxydimorphin.

$C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6 \cdot H_2SO_4 + 7H_2O$.

Wasserbestimmung.

1) 1,0858 g des lufttrockenen Salzes verloren beim Erhitzen auf 100° im Wasserstoffstrom 0,1388 g H_2O = 12,78 %.

2) 1,2128 g desgl. verloren 0,1602 g H_2O = 13,20 %.

		Berechnet:	Gefunden: 1.	2.
$C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6 \cdot H_2SO_4$	= 808,13			
$7H_2O$	= 125,72	13,46 %	12,78	13,20
	933,85			

Schwefelsäurebestimmung.

1) 0,5076 g des wasserfreien Salzes gaben 0,145 g $BaSO_4$, entspr. 0,060959 g H_2SO_4 = 12,00 %.
2) 0,4136 g desgl. gaben 0,1185 g $BaSO_4$, entspr. 0,049818 g H_2SO_4 = 12,04 %.

		Berechnet:	Gefunden: 1.	2.
$C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6$	= 710,31			
H_2SO_4	= 97,82	12,10 %	12,00	12,04
	808,13.			

Da es scheint, als ob in den bei der Behandlung des rohen Bromirungsproduktes des Morphins mit absolutem Alkohol erhaltenen Laugen noch eine grössere Menge des bromirten Morphins als Brom- und Bromwasserstoffadditionsprodukt enthalten ist, und daher nur sehr schwer aus diesen Laugen rein erhalten werden kann, so wurden dieselben ebenfalls der Behandlung mit Zinkstaub unterworfen.

Dadurch wurde in der That dasselbe Produkt erhalten, wie bei der Reduktion des reinen Salzes.

Die alkoholischen Laugen wurden mit etwas verdünnter Schwefelsäure versetzt, und allmählich Zinkstaub eingetragen, bis eine Einwirkung, welche an der Erwärmung der Flüssigkeit wahrzunehmen war, während nur eine ganz schwache Gasentwicklung stattfand, nicht mehr erfolgte. Die Flüssigkeit wurde dann mit einem Ueberschuss von Zinkstaub unter öfterem Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure auf dem Wasserbade gelinde erwärmt, bis fast völlige Entfärbung derselben eingetreten war. Dann wurde filtrirt, das Filtrat mit einem gleichen Volum Wasser verdünnt, und Natriumacetatlösung in grösserer Menge zugefügt. Eine direkte Ausfällung der Base trat hierbei nicht auf, nur dunkle, harzige Massen schieden sich beim Erkalten ab. Diese wurden durch Filtration beseitigt, und das Filtrat in der Wärme mit Schwefelwasserstoff gesättigt, bis das Zink vollständig ausgefällt war. Die zinkfreie Flüssigkeit wurde stark koncentrirt, die beim Erkalten wieder abgeschiedenen dunklen harzigen Massen abfiltrirt, und das nur noch wenig gefärbte Filtrat mehrere

Tage im Keller stehen lassen. Es erfolgte eine langsame Ausscheidung gelblich-braun gefärbter Krystalle. (Aus den beim Bromiren von 45,0 g Morphin erhaltenen Laugen wurden 12,5 g dieser Krystalle erhalten). Die Mutterlauge wurde mit Soda gefällt. Der geringe amorphe Niederschlag gab indess mit Bromwasserstoffsäure kein krystallisirendes Salz mehr. Die Krystalle wurden in kochendem Wasser unter Zusatz von etwas Bromwasserstoffsäure gelöst; die Lösung wurde mit Tierkohle behandelt und filtrirt. Das daraus abgeschiedene bromwasserstoffsaure Salz der Base wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, aus dem es sich in feinen, weissen Nadeln abschied.

Die aus diesen durch Auflösen in verdünntem Alkohol und Fällen mit Ammoniak dargestellte freie Base erwies sich, wie die nachstehenden Analysen zeigen, als identisch mit dem aus dem reinen bromwasserstoffsauren Salz des Heptabromhomooxydimorphins durch Reduktion erhaltenen Dibromhomooxydimorphin.

Dibromhomooxydimorphin (aus den Laugen).

$C_{33}H_{32}Br_2N_2O_6 + H_2O$.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung.

1) 0,2034 g der bei 100° getrockneten Base gaben beim Verbrennen mit Bleichromat und vorgelegtem Kupfer 0,4035 g CO_2, entspr. 0,110044 g C = 54,10 %; und 0,1026 g H_2O. entspr. 0,011424 g H = 5,61 %.

2) 0,2219 g desgl. gaben 0,4390 g CO_2, entspr. 0,119726 g C = 53,95 %; und 0,1035 g H_2O, entspr. 0,011524 g H = 5,19 %.

3) 0,2016 g desgl. gaben 0,4002 g CO_2, entspr. 0,109144 g C = 54,13 %; und 0,1011 g H_2O, entspr. 0,011257 g H = 5,58 %.

Brombestimmung.

0,3264 g der bei 100° getrockneten Base gaben 0,1667 g Ag Br, entspr. 0,071366 g Br, = 21,86 %.

		Berechnet:	Gefunden:			
			1.	2.	3.	4.
C_{33} =	395,01	54,24 %	54,10	53,95	54,13	—
H_{34} =	34,00	4,67	5,61	5,19	5,58	—
Br_2 =	159,52	21,90	—	—	—	21,86
N_2 =	28,02	3,85	—	—	—	—
O_7 =	111,72	15,34	—	—	—	—
	728,27	100,00				

Schwefelsaures Dibromhomooxydimorphin
(aus der aus den Laugen erhaltenen Base wie oben — Seite 28 — dargestellt).

$C_{33} H_{32} Br_2 N_2 O_6 \cdot H_2 SO_4$.

Schwefelsäurebestimmung.

1) 0,5094 g des wasserfreien Salzes gaben 0,1430 g $BaSO_4$, entspr. 0,060118 g H_2SO_4 = 11,80 %.
2) 0,5019 g desgl. gaben 0,1410 g $BaSO_4$, entspr. 0,059277 g H_2SO_4 = 11,81 %.

		Berechnet:	Gefunden:	
			1.	2.
$C_{33} H_{32} Br_2 N_2 O_6$ =	710,31			
$H_2 SO_4$ =	97,82	12,10 %	11,80	11,81
	808,13			

Einwirkung von Brom auf Oxydimorphin.

Um festzustellen, dass die beschriebenen Verbindungen wirklich als Derivate des Oxydimorphins aufzufassen sind, wurden 15,0 g entwässerten Oxydimorphins in ganz derselben Weise der Einwirkung von Bromdämpfen ausgesetzt, wie dieses beim Morphin geschehen war.

Das Reaktionsprodukt glich äusserlich dem aus Morphin erhaltenen sehr, indessen konnten nicht, wie bei letzterem

durch Erwärmen der alkoholischen Lösung Krystalle zur Abscheidung gebracht werden. Es wurde deshalb die alkoholische Lösung nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure direkt mit Zinkstaub behandelt, um die reducirte Base zu erhalten.

Die Base wurde in derselben Weise abgeschieden, wie es Seite 32 bei der Verarbeitung der Laugen beschrieben ist. Die Ausbeute war eine geringe; es waren bei der Einwirkung der Bromdämpfe auf das Oxydimorphin offenbar viel mehr Zersetzungsprodukte entstanden, als dies bei der Einwirkung des Broms auf Morphin der Fall ist. Bei der Einwirkung des Broms auf Morphin wird jedenfalls zunächst Bildung von Oxydimorphin stattfinden, und die hierbei entstandene Bromwasserstoffsäure an das Oxydimorphin treten. Es wirkt dann das Brom also weiter auf das bromwasserstoffsaure Oxydimorphin ein und nicht, wie bei diesem Versuche auf die freie Base. Höchstwahrscheinlich wird die Bromirung glatter verlaufen, wenn bromwasserstoffsaures Oxydimorphin verwendet wird.

Die erhaltene Menge der reducirten Base reichte aus, um eine Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung, sowie eine Brombestimmung zu ermöglichen.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung.

1) 0,2572 g der bei 130° bis zur Gewichtsconstanz getrockneten Base gaben 0,5263 g CO_2, entspr. 0,14353 g C = 55,81 %; und 0,1221 g H_2O, entspr. 0,01357 g H = 5,34 %.

Brombestimmung.

0,5805 g der bei 130° getrockneten Base gaben 0,2954 g AgBr, entspr. 0,125703 g Br = 21,65 %.

		Berechnet:	Gefunden:	
			1.	2.
C_{33} =	395,01	55,62 %	55,81	—
H_{32} =	32,00	4,49	5,34	—
Br_2 =	159,52	22,47	—	21,65
N_2 =	28,02	3,93	—	—
O_6 =	95,76	13,49	—	—
	710,31	100,00		

III.

Monobenzoylmorphin.

Bei Gelegenheit der Benzoylirung des von mir dargestellten bromirten Morphins, versuchte ich, diese Methode auch auf das Morphin selbst anzuwenden.

Aus dem Morphin war mit Sicherheit bislang nur die Dibenzoylverbindung durch Erhitzen von Benzoesäureanhydrid mit Morphin [1]), sowie von Benzoylchlorid mit Morphin [2]) im geschlossenen Rohr erhalten worden.

Die Benzoylirung wurde in der oben (Seite 23) angegebenen Weise durch Verreiben des Morphins mit Benzoylchlorid und Kalilauge vorgenommen.

Anfangs wählte ich die Menge des Benzoylchlorids so gross, dass sie zur Bildung des Dibenzoylmorphins ausreichen konnte, mit einem kleinen Ueberschuss; auf ein Molekül Morphin ($C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O = 303$) drei Moleküle Benzoylchlorid ($3\,C_6H_5COCl = 420$), also auf 6,0 g krystallisirten Morphins 8,4 g Benzoylchlorid. Später, als sich zeigte, dass nur die Monobenzoylverbindung entstand, wurden auf 10,0 g Morphin 6,0 g Benzoylchlorid angewandt.

Ich erhielt auch hier das Reactionsprodukt als weisses, körniges Pulver, das in Alkohol sehr leicht und in Aether schwer löslich war. Aus letzterem krystallisirte es nach dem Abdestilliren eines Teils des Aethers beim langsamen Abkühlen in ansehnlichen, stark lichtbrechenden tetraedrischen Krystallen.

Dieselben sind wasserfrei, und ihr Schmelzpunkt liegt bei 144° bis 145°.

Monobenzoylmorphin.

$C_{17}H_{18}(COC_6H_5)NO_3$.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung.

1) 0,3002 g der bei 100° getrockneten Verbindung gaben beim Verbrennen mit Kupferoxyd und vorgelegtem Kupfer

1) Beckett und Wright, J. Chem. Soc. (2) 13. 23.

2) Polstorff, Ber. 13. 98; Wright und Rennie, J. Chem. Soc. 37. 609; Dankwortt, Arch. Pharm. 228. 581.

0,8130 g CO_2, entspr. 0,22172 g C = 73,85 %; und 0,1598 g H_2O, entspr. 0,017794 g H = 5,92 %.

2) 0,2142 g desgl. gaben 0,5812 g CO_2, entspr. 0,158508 g C = 74,00 %; und 0,1148 g H_2O, entspr. 0,012783 g H = 5,96 %.

3) 0,3015 g desgl. gaben 0,8143 g CO_2, entspr. 0,222080 g C = 73,65 %; und 0,1586 g H_2O, entspr. 0,017660 g H = 5,85 %.

Stickstoffbestimmung.

0,3566 g der bei 100° getrockneten Verbindung gaben beim Verbrennen mit Kupferoxyd und vorgelegtem Kupfer in Kohlensäuregas 11,8 ccm Stickstoff bei 10,5° und 748 mm Barometerstand, entspr. 0,013869 g N = 3,88 %.

		Berechnet:		Gefunden:			
				1.	2.	3.	4.
C_{24}	= 287,28	74,02 %		73,85	74,00	73,65	—
H_{23}	= 23,00	5,92		5,92	5,96	5,85	—
N	= 14,01	3,61		—	—	—	3,88
O_4	= 63,84	16,45		—	—	—	—
	388,13	100,00					

Chlorwasserstoffsaures Monobenzoylmorphin.

$C_{17}H_{18}(COC_6H_5)NO_3 \cdot HCl + H_2O$.

2,0 g der Base wurden in verdünntem Alkohol heiss gelöst, und die Lösung mit der berechneten Menge Normal-Salzsäure versetzt. (Auf ein Molekül der Base ein Molekül HCl, also für 2,0 g berechnet 5,1 ccm Normal-Salzsäure.

Nach dem Erkalten schieden sich farblose Krystalle aus, die in heissem Wasser leicht löslich waren und daraus umkrystallisirt, und an der Luft getrocknet wurden.

Das chlorwasserstoffsaure Salz der Base ist wasserhaltig, die Krystalle verwittern schon an der Luft.

Wasserbestimmung.

1) 1,124 g der zwischen Filtrirpapier getrockneten Krystalle

verloren beim Erhitzen auf 100° 0,0432 g Wasser = 3,84 %.

2) 1,0591 g desgl. verloren 0,0450 g H_2O = 4,24 %.

		Berechnet:	Gefunden:	
			1.	2.
$C_{17}H_{18}(COC_6H_5)NO_3 \cdot HCl$	= 424,53			
H_2O	= 17,96	4,06 %	3,84	4,24
	442,49			

Chlorwasserstoffbestimung.

0,3704 g des wasserfreien Salzes gaben 0,1269 g AgCl, entspr. 0,032268 g HCl = 8,71 %.

		Berechnet:	Gefunden:
$C_{17}H_{18}(COC_6H_5NO_3$	= 388,13		
HCl	= 36,40	8,57 %	8,71
	424,53		

Als beim Benzoyliren des Morphins einmal das Morphin längere Zeit mit Benzoylchlorid und Kalilauge behandelt war, erhielt ich aus den letzten Laugen der ätherischen Lösung schwach gelblich gefärbte Krystalle von anderer Krystallform und dem Schmelzpunkt 198°.

Die bei der geringen Menge nur einmal ausgeführte Verbrennungsanalyse ergab nicht die genügenden Anhaltspunkte dafür, dass auch die Dibenzoylverbindung entstanden wäre. Die für Kohlenstoff und Wasserstoff erhaltenen Werte hielten sich etwa in der Mitte der für das Mono- und für das Dibenzoylmorphin berechneten. Wahrscheinlich handelte es sich nur um die verunreinigte Monobenzoylverbindung.

Als bei einem anderen dahin zielenden Versuch das Morphin zwei Stunden lang mit Benzoylchlorid und Kalilauge behandelt war, war weitergehende Zersetzung eingetreten, und es konnte aus dem eine schmierige Masse darstellenden Produkt keine krystallisirende Substanz erhalten werden.

Es scheint also, dass beim Benzoyliren des Morphins auf kaltem Wege stets nur das Monobenzoylmorphin entsteht.

Lebenslauf.

Ich, Georg Sonntag, bin am 2. April 1865 in Uelzen, Prov. Hannover, als Sohn des Geh. Sanitätsrat Dr. Sonntag geboren und in der evangelischen Confession erzogen. Meine Schulbildung genoss ich auf dem Realprogymnasium meiner Vaterstadt. Im Jahre 1882 verliess ich die Schule, um mich dem Apothekerfach zu widmen, und bezog nach beendigter praktischer Ausbildungszeit im Herbst 1888 die Universität Göttingen. Dort bestand ich im Juli 1890 die pharmaceutische Staatsprüfung. Vom Herbst 1891 bis Herbst 1893 studirte ich in Göttingen Naturwissenschaften, besonders Chemie, und fertigte daselbst im chemischen Universitätslaboratorium die vorliegende Abhandlung. Von Winter-Semester 1894/95 an studirte ich an der Universität Erlangen.

Ich besuchte Vorlesungen und Practica in Göttingen der Professoren Berthold, v. Buchka, Marmé; V. Meyer, Peter, Polstorff, Rieke, Wallach; in Erlangen der Professoren Beckmann, Oebbecke, Rees, Wiedemann.